

<https://helda.helsinki.fi>

Syövän hoitojen sydänvaikutukset

Tuohinen, Suvi

2018

Tuohinen , S , Skyttä , T & Poutanen , T 2018 , ' Syövän hoitojen sydänvaikutukset ' ,
Suomen lääkärilehti , Vuosikerta. 73 , Nro 19 , Sivut 1207-1212 . <
<http://www.laakarilehti.fi/pdf/2018/SLL192018-1207.pdf> >

<http://hdl.handle.net/10138/304140>

publishedVersion

Downloaded from Helda, University of Helsinki institutional repository.

This is an electronic reprint of the original article.

This reprint may differ from the original in pagination and typographic detail.

Please cite the original version.

SUVI TUOHINEN

LT, kardiologian ja sisätautien
erikoislääkäri
HYKS Sydän- ja keuhkokeskus

TANJA SKYTÄ

LT, syöpätautien erikoislääkäri
TAYS, syövänhoidon vastuualue

TUIJA POUTANEN

dosentti, lastenkardiologi
TAYS, lastenkliniikka

Syövän hoitojen sydänvaikutukset

- Syövän hoitojen sydänvaikutusten vuoksi lisääntynyt kuolleisuus ja sairastavuus vähentävät hoitojen kokonaishyötyä.
- QT-ajan muutos on yleisin ja sydämen vajaatoiminta merkittävin syövän hoitojen haittavaikutus.
- Haittoja pyritään vähentämään ehkäisemällä, seulomalla ja hoitamalla niitä varhain.
- Syövän, sen hoidon ja sydänterveyden ympärille on kehitymässä uusi osaamiskokonaisuutensa, kardio-onkologia.

Yhä useampi syöpään sairastunut paranee tai elää syöpäsairauden kanssa vuosia. Tällöin hoitojen pitkäaikaishaittojen merkitys korostuu. Syöpään liittyvän kuolleisuuden jälkeen sydänperäiset syyt ovat merkittävin kuolemansyy tässä potilasryhmässä (1–5). Keinoja sydänhaittojen vähentämiseen, ehkäisyyn ja hoitoon etsitään aktiivisesti (1,6,7).

Syövän ja sydänterveyden yhteys on monimuotoinen. Syövän ennusteella on suuri merkitys hoitovalinnoissa. Kun ennuste on huono, painotetaan oireettomuutta ja varhain tulevien haittavaikutusten välttämistä. Pitkäaikaisselviytyjillä myöhäisvaikutusten merkitys korostuu. Toisaalta jo diagnosoitu sydänsairaus voi herättää huolen, kestääkö potilas suunniteltuja syövän hoitoja. Haittavaikutuksen ilmaantuessa syövän hoi-

hoinvoinnin estoon tarkoitettut lääkkeet, voivat suoraan vaikuttaa QT-aikaan (1,9).

Sädehoidon sydänhaitat

Sädehoito aiheuttaa sekä varhaisia että myöhäisiä kudostuoksia. Varhaiset muutokset ovat tyypillisesti tulehduksellisia ja myöhäiset eteneviä fibroottisia muutoksia (10). Sädehoidon aiheuttamia sydänhaittoja voi kehittyä sydämen ollessa sädehoitokentässä tai sen välittömässä läheisyydessä, kuten rintasyövän tai lymfooman hoidossa.

Nykyisin sädehoidon aiheuttamat varhaiset muutokset ovat yleensä kliinisesti vähäisiä. Myöhäisiä muutoksia voidaan todeta kaikissa sydämen rakenteissa vuosien kuluttua. Merkittävin niistä on hiljainen sepelvaltimotauti, mutta myös läppävikojen, sydänlihaksen fibrotisoitumista, erilaisia rytm- ja johtumishäiriöitä sekä sydänpussin kureutumista voi ilmetä (11–13). Sädehoidon aiheuttama myöhäinen sydänsairastavuus on jopa 2–6-kertainen muun väestön sairastuvuuteen verrattuna (14).

Sädehoidon aiheuttamien myöhäismuutosten diagnoosi voi viivästyä. Tähän vaikuttaa samanaikainen autonomisen hermoston häiriö, joka voi vähentää sydänsairauden oireita tai muuttaa niitä epätyypillisiksi. Kun lisäksi sädehoidosta on kulunut vuosia tai vuosikymmeniä, ei potilas eikä hoitava lääkärikään tule välttämättä ajatelleeksi sädehoitoon liittyvän sydänsairastavuuden mahdollisuutta potilaan oireiden taustalla.

Diagnosoidun sydänsairauden hoitokaan ei aina ole yksioikoista. Usein potilaalla voi olla vyyhti erilaisia sädehoidon aiheuttamia muutoksia. Sädehoito voi aiheuttaa esimerkiksi sydänpussin konstriktion, jonka kirurgiseen hoitoon perikardiektomialla saattaa liittyä ongel-

Pitkäaikaisselviytyjillä myöhäisvaikutusten merkitys korostuu.

don aikana joudutaan pohtimaan, voidaanko hoitoa jatkaa turvallisesti (1). Lisäksi syöpään ja sen hoitoihin liittyvät seikat voivat rajoittaa sydänongelmien hoitomahdollisuuksia (8).

Syövän hoitomuotoja ovat kirurgia, sädehoito ja erilaiset lääkehoidot. Kirurgisen hoidon suorat haittavaikutukset sydämeen ovat harvinaisia, mutta sädehoitoon ja syövän lääkehoitoihin voi liittyä sydänhaittoja. Lisäksi käytetään oireita lievittäviä hoitoja sekä hoitoa tukevia keinoja, joilla voi olla suoria tai epäsuoria sydänvaikutuksia. Esimerkiksi melko usein syöpäpotilailla todettava QT-ajan muutos voi johtua oksentelun, ripulin tai munuaisvaurion aiheuttamasta elektrolyyttitasapainon häiriöstä. Myös monet lääkkeet, kuten antibiootit, sienilääkkeet tai pa-



KIRJALLISUUTTA

- 1 Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Munoz D ym. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2016;37:2768–801.
- 2 Virani SA, Dent S, Brezden-Masley C ym. Canadian Cardiovascular Society Guidelines for Evaluation and Management of Cardiovascular Complications of Cancer Therapy. Can J Cardiol 2016;32:831–41.
- 3 Armenian SH, Hudson MM, Mulder RL ym. Recommendations for cardiomyopathy surveillance for survivors of childhood cancer: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. Lancet Oncol 2015;16:e123–36.
- 4 Lenneman CG, Sawyer DB. Cardio-oncology: An update on cardiotoxicity of cancer-related treatment. Circ Res 2016;118:1008–20.

mia välikarsinan fibroosin vuoksi. Ihon fibroto-soituminen ja suurten valtimosuonten ahtau-mat voivat aiheuttaa ongelmia haavan parane-misessa ja samanaikaiset keuhkomuutokset hengitysongelmia anestesian aikana ja toipu-misvaiheessa (11,15,16). Lisäksi sydänlihaksen samanaikaiset restriktiiviset muutokset lisäävät leikkaukseen liittyvää riskiä ja vähentävät oire-hyötyä.

Sädehoidon aiheuttamiin sydänhaittoihin on havahduttu ja hoitoa kehitetään aktiivisesti turvallisempaan suuntaan. Sädehoitokentät suunnitellaan yksilöllisesti kolmiulotteisesti säästäten tervettä kudosta mahdollisimman paljon. Rintasyövän ja Hodgkinin lymfooman hoidossa on monissa keskuksissa siirrytty käyttämään hengitysvaiheistettua sädehoitoa, jotta sydämen ja sädehoitokentän välimatka saadaan maksimoitua.

Kokonaan riskiä ei pystytty poistamaan, sillä osalla potilaista sydän altistuu väistämättä suu-rille sädeannoksille kasvaimen sijaitessa sen vä-littömässä läheisyydessä. Lisäksi aiempina vuo-

hoidolla olla ohimenevä ilman myöhäisongel-mia. Näiden haittavaikutusten erottaminen toi-sistaan on tärkeää arvioitaessa myöhäisseuran-nan tarvetta.

Eri hoidoissa haittavaikutuksia syntyy eri me-kanismeilla (4,9). Varhaisen, oireettoman muu-toksen löytämiseksi vauriomekanismin tunte-minen on tärkeää (9). Toiminnallisia muutok-sia voi aiheutua esimerkiksi mitokondrioiden tai soluliman häiriöistä, sydänlihastoksisia vau-rioita taas voi tulla useilla mekanismeilla (5). Suora vaurio aiheuttaa usein troponiinipäästön, kun taas toiminnalliset muutokset havaitaan helpoimmin kaikututkimuksessa sydämen her-kissä toimintamittareissa. Lisäksi osa syövän hoidoista voi muuttaa ionikanavien toimintaa, ja osalla voi olla vaikutuksia hyytymistekijöiden tai endoteelivaurion kautta (1,5,9). Nämä voivat aiheuttaa EKG-muutoksia tai verisuoniongel-mia sepelvaltimoissa, perifeerisissä valtimoissa tai keuhkosuonissa.

Kolmas jaotellutapa perustuu pääasialliseen kliiniseen ilmentymään. Euroopan kardiologi-nen seura on jakanut syövän hoitojen sydän- ja verisuonihaittavaikutukset yhdeksään pääloh-koon: sydämen vajaatoiminta, sepelvaltimo-on-gelmat, läppäviat, sydämen sähköisen järjestel-män ongelmat, verenpainetauti, tromboemboli-set komplikaatiot sekä keuhkoverenpainetauti ja perifeeriset valtimomuutokset (1).

Sydämen vajaatoiminta

Sydämen vajaatoiminta on tunnetuin ja tärkein syövän hoitoihin liittyvä sydänongelma. Laaja joukko erilaisia syöpälääkkeitä voi aiheuttaa po-tilaalle sydämen systolisen supistumisen toi-mintahäiriön (1,5,9). Se on antrasykliinien ja HER2-vasta-aineiden tyypillisin haittavaikutus (1,18). Antrasykliinejä käytetään laajalti hema-tologisten syöpien ja kiinteiden kasvainten hoi-dossa. Vaurio syntyy jo hoidon aikana, vaikka se ei välttämättä aiheuta varhaista sydämen toi-mintahäiriötä. Sydämen reservien heiketessä iän, muiden sairauksien ja sydäntä rasittavien tilanteiden vuoksi kliininen vajaatoiminta voi näillä potilailla puhjeta vasta vuosien tai vuosi-kymmenien jälkeen (5,17). Myöhään todettu vaurio on pysyvä ja usein hoitoon huonosti rea-goiva (1,4).

Kliinisesti hyvin, mutta solutason proses-seiltaan huonosti tunnettu on HER2-resepto-rin kautta välittyvä systolinen toimintahäiriö

Sädehoitoa kehitetään aktiivisesti turvallisempaan suuntaan.

- 5 Lipshultz SE, Adams MJ, Colan SD ym. Long-term cardiovascular toxicity in children, adolescents, and young adults who receive cancer therapy: pathophysiology, course, monitoring, management, prevention, and research directions: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation 2013;128:1927–95.
- 6 Larsen CM, Mulvagh SL. Cardio-oncology: what you need to know now for clinical practice and echocardiography. Echo Res Pract 2017;4:R33–R41.
- 7 Fiuzi M, Ribeiro L, Magalhaes A ym. Organization and implemen-tation of a cardio-oncology program. Rev Port Cardiol 2016;35:485–94.
- 8 Giza DE, Boccalandro F, Lopez-Mattei J ym. Ischemic heart disease: special considerations in cardio-oncology. Curr Treat Options Cardiovasc Med 2017;19:37.
- 9 Curigliano G, Cardinale D, Dent S ym. Cardiotoxicity of anticancer treatments: Epidemiology, detection, and management. CA Cancer J Clin 2016;66:309–25.

sikymmeninä suuremmille sädeannoksille al-tistuneita potilaita on elossa merkittävä määrä. Näiden potilaiden diagnostiikkaan ja hoitoon liittyvät ongelmat ovat jatkossakin osa kliinistä työtämme.

Hoitojen sydänvaikutusten jaottelu

Syövän lääkehoidot kohdentuvat syöpäsolujen keskeisiin rakenteisiin ja säätelyjärjestelmiin. Samoja mekanismeja on kuitenkin myös muu-sa kudoksissa. Osa lääkehoidoista onkin sydän-toksisia (taulukko 1). Syövän hoitojen sydänvai-kutukset voidaan jaotella muutosten pysyvyy-den, vaikutusmekanismin tai pääasiallisen klii-nisen ilmentymän mukaan (1,4,7).

Jotkin hoidot, kuten antrasykliini ja sädehoi-to, voivat aiheuttaa pysyviä tai jopa eteneviä haittoja (6,9,17). Nämä ovat usein annosriippu-vaaisia rakenteellisia muutoksia, joita on nähtä-vissä kudosnäytteissäkin. Eräiden lääkkeiden, esimerkiksi HER2-vasta-aineiden, haittavaiku-tus ilmenee usein hoidon aikana ja voi oikealla

TAULUKKO 1.

Syövän hoitojen sydänhaittavaikutukset.

Haittavaikutus	Aiheuttajia (tärkeimmät lihavoituina)
Sydämen vajaatoiminta Systolinen vajaatoiminta Diastolinen vajaatoiminta Restriktiiviset sydänlihaksen muutokset	Antrasykliinit HER2-reseptorin salpaajat Taksaanit Alkyloivat solunsalpaajat Platinajohdokset Proteosominestäjät Useat kinaasineestäjät Uudet immuunivasteen muuntajat Sädehoito
Sepelvaltimomuutokset Ateroskleroottiset seinämämuutokset Valtimotromboosi Sepelvaltimospasmi	Antimetaboliitit Useat kinaasineestäjät Sädehoito
Verenpaineen kohoaminen	Useat kinaasineestäjät, erityisesti verisuoni- kasvutekijän estäjät
Lisääntynyt laskimotukostaipumus	Syöpä ja syöpään liittyvät tekijät Antiestrogeenit Talidomidi
Sydämen sähköisen järjestelmän häiriöt Lisälyönnit Eriaiset takyarytmiat Johtumishäiriöt QT-ajan piteneminen	Arseenitrioksidi Sekundaariset elektrolyyttihäiriöt Sädehoito Lähes kaikki kinaasineestäjät Taksaanit Histionideasetyyläatin estäjä Talidomidi Uudet immuunivasteen muuntajat
Läppämuutokset Läppävuoto Läppästennoosi	Sädehoito
Keuhkoverenpaineen kohoaminen	Dasatinibi Alkyloivat solunsalpaajat
Sydänpussin muutokset Akuutti perikardiitti Krooninen perikardiitti Tamponaatio Konstriktio	Sädehoito Alkyloivat solunsalpaajat Antrasykliinit Uudet immuunivasteen muuntajat
Perifeeriset valtimomuutokset	Nilotinibi

- 10 Westbury CB, Yarnold JR. Radiation fibrosis--current clinical and therapeutic perspectives. Clin Oncol 2012;24:657-72.
- 11 Cuomo JR, Sharma GK, Conger PD, Weintraub NL. Novel concepts in radiation-induced cardiovascular disease. World J Cardiol 2016;8:504-19.
- 12 Filopei J, Frishman W. Radiation-induced heart disease. Cardiol Rev 2012;20:184-8.

(18). Osa rintasyövästä yli-ilmentää HER2-reseptoria. Monoklonaalisilla HER2-vasta-aineilla voidaan salvata tämän reseptorin solunul-koinen osa ja kinaasineestäjillä solunsisäinen. Samoja reseptorityyppejä todetaan myös sydänlihaksessa. Muutamalla prosentilla näistä potilaista on todettavissa hoidon aikana sydämen supistumistoiminnan muutoksia (18,19). Oikealla hoidolla ne yleensä korjaantuvat (9,18,20).

Sepelvaltimomuutokset

Syövän hoitoihin liittyvät sepelvaltimo-ongelmat välittyvät endoteelimuutosten kautta. Tunnetuimpia ovat akuutit sepelvaltimo-oireet fluoropyrimidiinien tai angiogeneesin estäjien käytön yhteydessä (4,5). Fluoropyrimidiinejä käytetään yleisesti suolistosyöpien hoidossa. Fluoropyrimidiinijohdannaisia saavista potilaista 2-8 % saa akuutin sepelvaltimo-oireyhtymän (20). Potilaan aiempi sepelvaltimotauti lisää oireilun riskiä (5). Oireiden ilmaantuessa hoito tulee välittömästi keskeyttää ja sepelvaltimotauti hoitaa asianmukaisesti. Oireilulla on taipumus uusiutua, jos hoito aloitetaan uudelleen.

Sädehoitoon liittyvät sepelvaltimomuutokset tulevat yli viiden vuoden viiveellä (13,21). Näiltä potilailta saattaa puuttua kokonaan perinteinen riskitekijäprofiili, ja toisaalta samanaikainen autonomisen hermoston toimintahäiriö voi tehdä merkittävästikin sepelvaltimotaudista oireettoman tai epätyypillisesti oireilevan (5). Tällöin sepelvaltimotaudin tunnistaminen saattaa viivästyä.

Verenpainetauti

Verenpainetauti on syöpäpotilailla yleisin samanaikainen sairaus, ja se lisää syövän hoitojen kardiotoksisuuden riskiä. Angiogeneesin estäjien merkittävin sivuvaikutus on verenpaineen nousu, ja se voi johtaa hoidon keskeyttämiseen (7,9,20). Verenpaineen seuranta ja aktiivinen hoito ovat tärkeitä kaikilla syöpäpotilailla.

Tromboemboliat

Syöpäpotilailla laskimotukosten riski on jopa seitsenkertainen muun väestön riskiin verrattuna. Ne lisäävät merkittävästi syöpäpotilaiden sairauskuormaa ja kuolleisuutta (20,22). Laskimotukoksen riskiä voi lisätä syövän laskimoita painava vaikutus, syöpäleikkaus, hoidossa käytetyt katetrit, syövän hyyttymistekijöihin vaikuttavat ominaisuudet sekä joskus itse syövän hoito (1,22).

Valtimotukosten riskiä lisäävät verisuonten endoteelia vaurioittavat hoidot. Valtimotukoksia on tavattu jonkin verran myös verisuonikasvutekijän estäjälääkkeiden käytön yhteydessä (22).

Hoidosta tekee monimutkaista syöpäpotilaiden suurentunut vuoto- ja tukosriski sekä lääkkeiden interaktiot. Varfariinilääkityksen teho huononee, joten antikoagulaatiolääkityksenä käytetään yleensä pienimolekyylisiä hepariine-

- 13 Darby SC, Ewertz M, McGale P ym. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2013;368:987–98.
- 14 Lancellotti P, Nkomo VT, Badano LP ym. Expert consensus for multi-modality imaging evaluation of cardiovascular complications of radiotherapy in adults: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013;14:721–40.
- 15 Wethal T, Nedregaard B, Andersen R ym. Atherosclerotic lesions in lymphoma survivors treated with radiotherapy. *Radiother Oncol* 2014;110:448–54.
- 16 Chang AS, Smedira NG, Chang CL ym. Cardiac surgery after mediastinal radiation: extent of exposure influences outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133:404–13.
- 17 Plana JC, Galderisi M, Barac A ym. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014;15:1063–93.
- 18 Ponde NF, Lambertini M, de Azambuja E. Twenty years of anti-HER2 therapy-associated cardiotoxicity. *ESMO Open* 2016;1:e000073.
- 19 Joensuu H, Bono P, Kataja V ym. Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide with either docetaxel or vinorelbine, with or without trastuzumab, as adjuvant treatments of breast cancer: final results of the FinHer Trial. *J Clin Oncol* 2009;27:5685–92.
- 20 Curigliano G, Cardinale D, Suter T ym. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2012;23 suppl 7:vii155–66.
- 21 Frandsen J, Boothe D, Gaffney DK, Wilson BD, Lloyd S. Increased risk of death due to heart disease after radiotherapy for esophageal cancer. *J Gastrointest Oncol* 2015;6:516–23.
- 22 Mandala M, Falanga A, Roila F ym. ESMO Guidelines Working Group. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2011;22 suppl 6:vi85–92.
- 23 Jaworski C, Mariani JA, Wheeler G, Kaye DM. Cardiac complications of thoracic irradiation. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2319–28.
- 24 Bronte E, Bronte G, Novo G ym. What links BRAF to the heart function? New insights from the cardiotoxicity of BRAF inhibitors in cancer treatment. *Oncotarget* 2015;6:35589–601.

ja. Uusista antikoagulanteista ei toistaiseksi ole tutkimusnäyttöä syöpäpotilaiden hoidossa (1).

Rytmi- ja johtumishäiriöt

Sädehoitoon liittyy oireettomia EKG-muutoksia, mutta myös kliinisesti merkittäviä rytmi- ja johtumishäiriöitä. Myöhäisseurannassa tahdistimen tarve on noin kaksinkertainen muun väestön tilanteeseen verrattuna (23). Lääkehoidoista mm. talidomidin ja taksaanien on raportoitu aiheuttavan bradykardiaa (4,5). Talidomidia käytettäessä harvavyöntisyys voi joskus johtua kilpirauhasen toimintahäiriöstä (1).

QT-ajan muutoksia todetaan arseenitrioksidia ja tyrosiinikinaasin estäjiä saaneista potilaista jopa 90 %:lla. Hoidon ajaksi suositellaan EKG-seurainta (1,24).

Läppäviat

Syöpäpotilailla todetaan lähinnä sädehoitoon liittyviä läppävuotoja ja ahtaumia 10–20 vuoden viiveellä (11,23,25). Paineolosuhteiden vuoksi läppäviat painottuvat vasemmanpuolisiin läppiin, aortta- ja mitraaliläppään.

Keuhkoverenpaineen nousu

Joihinkin syövän hoitoihin voi liittyä merkittävää keuhkoverenpaineen nousua. Sitä on todettu syklofosfamidin ja dasatinibin käytön sekä kantasolusiirtojen yhteydessä (1).

Muut sydänhaitat

Akuutteja ja kroonisia sydänpussin muutoksia voi liittyä reaktiivisina sekä sädehoitoon että useisiin syöpälääkkeisiin (1,14,17,26). Sädehoito voi aiheuttaa autonomisen hermoston toimintahäiriöitä (23,27). Tutkimuksissa on todettu sykkeen nopeutumista, reaktiivisuuden vähenemistä sekä huonontunutta räsitukselta palautumista (27). Autonomisen hermoston häiriöön liittyy myös hiljaisen sydäniskemian riski. Osa uusista syöpälääkkeistä liittyy perifeerisen valtimotaudin riski (1).

Hoitoa edeltävä kartoitus

Sydäntoksisuuden riskiä lisäävät hoidon lisäksi potilaskohtaiset tekijät (taulukko 2). Sairas sydän sietää hoitoja huonommin kuin terve (2,6,7). Myös sydänsairauksien riskitekijöiden on todettu lisäävän sydäntoksisuuden vaaraa (2).

Iän ääripää altistavat sydämen syöpähoitojen toksisille vaikutuksille. Lapsen vielä kehittyvä

sydän on erityisen altis haittavaikutuksille (5). Lapsuusiässä saatu syövän hoito lisää sydämen vajaatoiminnan riskin 15-kertaiseksi ja sydänpäisen kuoleman riskin 7-kertaiseksi ikäverrokkien riskiin nähden (3,9,28). Toisaalta iäkkäillä ihmisillä sydämen vanhenemismuutokset ja kuormittavien riskitekijöiden kasauma ovat voineet heikentää sydämen reservejä, joilla se voisi vastata räsituksilanteisiin.

Sydäntoksisuuden vähentämisessä on keskeistä vaikuttaa sellaisiin riskiä lisääviin tekijöihin, joihin voidaan vaikuttaa (6,20,28). Potilaiden verenpaineen tulisi olla hyvin säädeltyä, kolesterolin ja sokeritasapaino optimoitu ja muukin sydänlääkitys kohdallaan. Potilaita tulisi kannustaa tupakoimattomuuteen, ylipainon vähentämiseen ja liikunnan lisäämiseen.

Erityisesti näiden seikkojen merkitys korostuu lapsipotilailla ja hormonaalisia hoitoja saavilla potilailla. Lapsuusiässä syövän hoitoja saaneiden metabolisen profiilin on todettu olevan epäedullisempi kuin ikäverrokeilla, ja tämä lisää hoitojen myöhäishaittoja (28). Hormonaalisia hoitoja rintasyöpään ja eturauhassyöpään saaneilla on myös usein hoitoon liittyviä haitallisia sydän- ja verisuonisairauksien riskitekijöiden muutoksia. Mikäli potilaalla on runsaasti sydän- ja verisuonisairauksien riskitekijöitä tai kliinisen statuksen tai potilaan voinnin pohjalta herää epäily sydänsairaudesta, on syytä harkita lähetettävä kardiologille.

Sydäntutkimukset

Kaikuvaus on ensisijainen sydämen kuvantamismenetelmä (7,17,20,29). Sen etuja muihin kuvantamismenetelmiin verrattuna ovat helppo saatavuus, edullisuus ja sillä saatava monipuolinen tieto sydämen rakenteista ja toiminnasta (2). Kehittymässä oleva vaurio voidaan havaita varhemmin kudoskuvantamisella. Kaikukuvaus saadaan myös tietoa lääkkeiden aiheuttamasta mahdollisesta keuhkoverenpaineen noususta ja sen välillisistä vaikutuksista sydämen oikean puolen toimintaan (30,31). Olemassa oleva sydämen toimintahäiriö tai merkittävät läppäviat voivat lisätä sydäntoksisuuden riskiä, ja niiden kartoitus on osa riskin arviota (6,20).

Yleisesti syöpäpotilaiden sydämen kuvantamisessa käytössä olevalla isotooppitutkimuksella saatava tieto on rajoittunutta ja lisäksi menetelmään liittyy sädealtistus. Sitä ei suositella

- 25 van der Pal HJ, van Dijk IW, Geskus RB ym. Valvular abnormalities detected by echocardiography in 5-year survivors of childhood cancer: a long-term follow-up study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;91:213–22.
- 26 Adler Y, Charron P, Imazio M ym; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: The Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2015;36:2921–64.
- 27 Groarke JD, Tanguturi VK, Hainer J ym. Abnormal exercise response in long-term survivors of hodgkin lymphoma treated with thoracic irradiation: evidence of cardiac autonomic dysfunction and impact on outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:573–83.
- 28 Järvelä L, Ylänen K. Lapsuusiän syövästä selviytyneet tarvitsevat elinikäistä sydänsuranta. *Suom Lääkäril* 2017;72:1422–7.
- 29 Kerkhove D, Fontaine C, Droogmans S ym. How to monitor cardiac toxicity of chemotherapy: time is muscle! *Heart* 2014;100:1208–17.
- 30 Guerra F, Marchesini M, Contadini D ym. Speckle-tracking global longitudinal strain as an early predictor of cardiotoxicity in breast carcinoma. *Support Care Cancer* 2016;24:3139–45.
- 31 Mousavi N, Tan TC, Ali M ym. Echocardiographic parameters of left ventricular size and function as predictors of symptomatic heart failure in patients with a left ventricular ejection fraction of 50–59% treated with anthracyclines. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:977–84.

TAULUKKO 2.

Syövän hoitojen sydänhaitallisuutta lisäävät tekijät.

POTILASKOHTAISET TEKIJÄT

Ikä alle 18 tai yli 65 vuotta
Naissukupuoli
Geneettinen alttius
Suvussa sepevaltimotautirasite
Diabetes
Verenpainetauti
Korkea kolesteroliarvo
Sydänsairaus
Tupakointi
Merkittävä alkoholin käyttö
Vähäinen liikunta
Munuaisten vajaatoiminta
Painoindeksi yli 30 kg/m²

HOITOON LIITTYVÄT TEKIJÄT

Yhdistelmähoidot
Aiempi antrasykliinihoito
Aiempi rintakehän alueen sädehoito
Kumulatiivinen annos (antrasykliini ja sädehoito)

käytettäväksi ensisijaisena (1,17). Sydämen tietokonetomografiaa tai magneettikuvausta voidaan harkita täydentämään kuvaa sydämen rakenteista tai toiminnasta kaikukuvauksen lisäksi tai sijasta, jos näkyvyys on rajoittunut (1).

Seuranta hoidon aikana

Jos sydänhaitan riski katsotaan merkittäväksi, sydäntä tulee seurata syövän hoidon aikana.

län ääripäästä altistavat sydämen syöpähoitojen toksisille vaikutuksille.

- 32 Cardinale D, Colombo A, Lamantia G ym. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:213–20.
- 33 Gulati G, Heck SL, Ree AH ym. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): a 2 x 2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol. *Eur Heart J* 2016;37:1671–80.

Riskiä lisäävät potilas- ja hoitokohtaiset tekijät (6,7). Keuhkoverenpainetta lisäävien hoitojen aikana oireettomienkin potilaiden tilannetta on syytä seurata vähintään 3 kuukauden välein (1). Kaikille syöpäpotilaille suositellaan EKG-kontrollia vähintään 3 kuukauden välein ja QT-ai-kaan vaikuttavia lääkkeitä saaneille tiheämmin (1). Oireettomien potilaiden laskimotukoksen seulonnasta ei ole todettu olevan hyötyä (22).

Systemaattisesta seurannasta HER2- ja antrasykliinihoidon aikana on olemassa suosituksia (6,20). Sydäntä seurataan määrävälein kai-

kukuvauksella (yleensä 3 kuukauden välein) tai antrasykliinien kumulatiivisen annoksen mukaan (1,20). Antrasykliinihoidossa olevien seuranta voidaan toteuttaa myös troponiini-mää- rityksin joka hoitokuurin yhteydessä (1,20). Troponiini-päästö ja muutokset sydämen herkissä systolisen toiminnan mittareissa ovat luotetta- via alkavan vaurion osoittajia.

Vaurioiden varhainen toteaminen on varsin- kin antrasykliinihoidossa tärkeää, koska tuki- hoidon nopea aloittaminen voi korjata sydämen toimintahäiriötä (6,9,32). Sydäntoksisuuden määrittelmä on vasemman kammion ejektio- fraktion (LVEF) lasku alle 50 %:iin ja yli 10 % aiemmasta. Mikäli tällainen todetaan, tulee po- tilaalle aloittaa lääkitykseksi ACE:n estäjä tai AT-reseptorin salpaaja sekä beetasalpaaja tarvit- taessa yhdessä muiden sydämen vajaatoiminta- lääkkeiden kanssa (1,6,20). HER2-hoitoa ei tar- vitse tauottaa, jos LVEF säilyy yli 45 %:ssa (1). Sydämen kaikukuvauksen toistetaan 3–4 viikon ku- luttua (20).

Tiedon lisääntyessä suhtautuminen syövän hoidon sydänhaittoihin on muuttumassa aktii- visemmaksi. Uusimmissa suosituksissa on rao- tettu ovea profylaktisen hoidon suuntaan, jos sydänvaurion ennakkotodennäköisyys on mer- kittävä. Hoitoja voidaan muokata vähemmän sydäntoksisiksi, ja lisäksi voidaan harkita ACE:n estäjää tai AT-reseptorin salpaajaa, bee- tasalpaajaa ja statiineja sellaisille aiemmin ter- veillä potilailla, joille ollaan antamassa suuri- annoksia antrasykliinihoitoja (1,4,6,33).

Vaurioiden hoito ja myöhäisseuranta

Syöpäpotilaiden sydänongelmien hoidossa nou- datetaan pääosin yleisiä linjauksia. Sädehoidon aiheuttamien sydänilmentymien hoidossa on kuitenkin tärkeää ottaa huomioon vaurioiden koko kirjo.

Säde- ja antrasykliinihoidoilla tiedetään ole- van myöhään ilmaantuvia sydänmuutoksia (1,9,14,20,23). Antrasykliinihoitoihin liittyy sy- dämen vajaatoiminnan kehittyminen, sädehoi- toon liittyvät myöhäismuutoksia ovat moni- muotoisempia. Osin myöhäismuutosten ajatel- laan johtuvan vaurioiden etenevästä luonteesta, mutta todennäköisesti ikä ja muut sairaudet vähentävät kardiovaskulaarisia reservejä ajan mittaan (5).

Potilaalle on tärkeää kertoa suurentuneesta sydänmuutosten riskistä, koska se voi lisätä si-

34 Jain V, Bahia J, Mohebtash M, Barac A. Cardiovascular complications associated with novel cancer immunotherapies. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2017;19:36.

35 Lenihan DJ, Hartlage G, DeCara J ym. Cardio-oncology training: A proposal from the International Cardioncology Society and Canadian Cardiac Oncology Network for a new multidisciplinary specialty. *J Card Fail* 2016;22:465–71.

SIDONNAISUDET

Suvi Tuohinen, Tanja Skyttä, Tuija Poutanen: Ei sidonnaisuuksia.

toutumista omahoitoon ja toisaalta laskea hoitoon hakeutumisen kynnystä oireiden ilmaantuessa. Lapsena syövän hoitoja saaneilla oma tietoisuus riskistä on erityisen tärkeä.

Lopuksi

2000-luvulla syövän hoitoon on tullut uusia täsmälääkkeitä, joilla on pystytty hoitamaan aiempiin hoitoihin huonosti reagoineita syöpiä. Markkinoille tulevista uusista lääkkeistä syöpälääkkeet ovat suurin ryhmä (34). Niillä on ollut toivottujen vaikutusten lisäksi arvaamattomia haittavaikutuksia sydämeen. Näiden uusien haittavaikutusten pysyvyys, eteneminen tai optimaalinen hoito on vielä epäselvää.

Kardiologian ja onkologian rajapinnalle on muodostumassa tarve erityisosaamiselle ja syövän hoitojen sydänhaittoihin kohdennetulle tutkimukselle (9,35). Syövän hoitoihin liittyvät sydänongelmat ja toisaalta sydänpotilaan syöpäsairaus, sen hoidot ja näiden seurannaisvaikutukset tuovat omat haasteensa ja rajoituksensa. Pohjoismaissa ollaan yliopistosairaaloissa siirtymässä tiedostamisen asteelta huippuosaamisen rakentamiseen. Syöpää sairastavia ja sen hoidon läpikäyneitä potilaita on kuitenkin paljon. Siksi kaikkien lääkäreiden on tärkeää tuntea syöpään ja sen hoitoihin liittyvät yleiset sydänterveyden periaatteet. ●

English summary | www.laakarilehti.fi | in english
Cardiac effects of oncological treatments

SUVI TUOHINEN, TANJA SKYTÄ,
TUIJA POUTANEN

SUVI TUOHINEN
M.D., Ph.D., Specialist in
Cardiology and Internal Medicine
HUCH Heart and Lung Center

Cardiac effects of oncological treatments

Advances in cancer therapy have reshaped the prognosis of cancer patients, which has resulted in a rapidly growing population of cancer survivors. However, effective therapies are often accompanied by acute or late-onset adverse effects. The most critical target organ of these adverse effects is the heart. Early cardiac adverse effects can halt the completion of cancer treatment, reduce patients' quality of life and elicit long-term damage that can reduce patients' survival independent of their cancer prognosis.

The complex interaction of cancer, cancer treatment and cardiac issues has resulted in the birth of a new subspecialty – cardio-oncology – which focuses on preventing cardiotoxicity, providing surveillance during cancer therapy, treating cardiac lesions and offering long-term follow-up for the adverse cardiac effects. The issues to be considered include patient-related and treatment-specific factors.

Patients with pre-existing cardiovascular disease or any risk factors associated with cardiovascular disease, including hypertension, diabetes, high cholesterol, smoking, obesity, sedentary habits, female sex and age under 18 or over 65 years, are at increased risk of cardiotoxicity due to cancer treatment. Optimally managing these patients prior to and during cancer treatment as well as over the long-term is paramount. Studies reporting treatment-induced cardiotoxicity have compelled the development of safer treatment protocols and recommendations to monitor patients receiving anthracycline or Herceptin treatment and provide long-term follow-up care for individuals undergoing anthracycline therapy or chest radiotherapy.

The best-known types of cardiotoxicity are depression of left ventricular function and overt heart failure. However, a growing body of knowledge suggests that cardiotoxicity consists of a wide variety of different effects via myocyte damage, interference in mitochondria, contractile protein or ion channel function, endothelial changes, increased blood pressure or fibrosis formation. Details regarding the mechanisms of cardiotoxicity help to detect instances of potential adverse events, and information regarding their reversibility, duration and prognosis helps to determine their clinical implications and select the best treatment.

With the rapidly growing population of cancer patients and cancer survivors, most physicians will see these patients. It is important to acknowledge that these patients are at increased risk for cardiac and cardiovascular diseases – sometimes with silent or with atypical symptoms. Referral to a cardiologist should have a low threshold, and the patients' metabolic profile and detrimental lifestyle habits should be addressed aggressively.